# RESULTADOS DE LA TERAPÉUTICA QUIRURGICA DEL CARCINOMA BRONCOGENICO: SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS

A. Cueto Ladrón de Guevara.
Sección de Cirugía Torácica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

La terapéutica de cualquier patología se mide por la utilidad de sus resultados, que a grandes rasgos son de dos tipos: por una parte el riesgo de los procedimientos empleados, expresados como morbilidad y mortalidad. Y por otra parte sus beneficios, expresados como mejoría clínica de los síntomas, prolongación de la supervivencia, y en su caso, como curación de la enfermedad.

Refiriéndonos al carcinoma broncogénico y a su terapéutica quirúrgica, los resultados más importantes y más frecuentemente evaluados son: la morbilidad y mortalidad de los procedimientos empleados, tema que no vamos a abordar en este trabajo, y el beneficio obtenido con los mismos, tema que pretendemos analizar.

Aunque a veces se puede efectuar una indicación de terapéutica quirúrgica del carcinoma broncogénico sólo con una intención paliativa para mejorar determinada sintomatología, el beneficio obtenido suele ser escaso en términos de supervivencia, y por tanto muy escasas sus indicaciones. El efecto terapéutico más deseado es prolongar la supervivencia y alcanzar la curación.

Es sobre este último apartado, la prolongación de la supervivencia y curación del carcinoma broncogénico en el que vamos a tratar de profundizar en este trabajo; procurando ordenar y analizar a grandes rasgos los conocimientos más importantes que hoy día existen publicados sobre el tema.

Comenzaremos refiriéndonos al pronóstico de la enfermedad, reseñando que: aunque se han señalado casos aislados de regresión espontánea con diagnóstico histológico de carcinoma broncogénico[(1)], la evolucion natural de esta enfermedad sin terapéutica específica es fatal, falleciendo la práctica totalidad de los pacientes en los 2 primeros años de evolución tras el diagnóstico[(2)].

Los principales factores pronósticos relacionados con la supervivencia del carcinoma broncogénico no tratado son: grado de extensión de la enfermedad, estado general del paciente, y tipo histológico del carcinoma. Se asocian con una menor supervivencia los casos de enfermedad extendida, con mal estado general, y con tipo histológico indiferenciado microcítico[(2)].

La terapéutica específica antineoplásica, generalmente mejora el pronóstico en cuanto que prolonga la supervivencia.

De todas las modalidades terapéuticas hoy admitidas y ampliamente usadas: cirugía, radioterapia y quimioterapia, es la resección quirúrgica, cuando está indicada, la que consigue unos mejores resultados de supervivencia, y la única que consigue perspectivas aceptables de curación de la enfermedad.

Con respecto a la inmunoterapia, hemos de decir que todavía no forma parte del arsenal terapéutico aceptado y establecido, aunque supone la base de numerosas investigaciones y constituye una gran esperanza terapéutica del futuro. La inmunoterapia inespecífica activa no ha demostrado ser útil[(3-4)]. La pasiva con anticuerpos monoclonales y linfokinas está en fase de desarrollo, así como la inmunoterapia específica[(5)].

Se suele usar y aceptar el criterio de supervivencia a los 5 años como un índice de alta probabilidad de curación de la enfermedad, en base a la observación repetidamente contrastada de que las curvas de supervivencia tras cirugía potencialmente curativa del carcinoma broncogénico, tienen una fuerte pendiente descendente durante los 2 primeros años de evolución tras la terapéutica, con tendencia al aplanamiento durante el 4º y 5º años,

manteniéndose prácticamente planas a partir de 5º año[6]. Por ello constituye hoy día el indicador más utilizado para medir los resultados de la terapéutica del carcinoma broneogénico, aceptándose de hecho la supervivencia a los 5 años como un término casi equivalente al de curación.

Aunque existen posibilidades de supervivencia a los 5 años con otras modalidades terapéuticas, como la radioterapia externa[7], la braquiterapia[8], e incluso con poliquimioterapiá[9], es la terapéutica quirúrgica la única que permite alcanzar supervivencias a los 5 años del 35-40 % en numerosas series globales incluyendo todos los estadios resecados, y con cirugía presuntamente curativa[6-10].

Se ha señalado recientemente cómo la supervivencia a 5 años global de todos los estadios mejora dentro de un mismo grupo de trabajo con el paso del tiempo, pasando de un 31'5% los operados en el quinquenio 1976-1980, al 39% entre 1981 y 1985, y 54% entre 1986 y 1990[11]. Estas diferencias se explican principalmente, por un incremento de la relación de pacientes en estadio I.

El objetivo de este trabajo es revisar cuáles son los factores pronósticos relacionados con una mejor supervivencia a los 5 años en los casos de carcinoma broncogénico resecado. Clásicamente se señalan como principales: el grado de extensión loco-regional, el tipo histológico y el estado general del paciente.

Ya hace varias décadas se comprobó que el grado de extensión loco-regional es el principal factor pronóstico de los resultados postoperatorios de supervivencia a medio y largo plazo del carcinoma broncogénico, habiéndose definido una clasificación T.N.M. que agrupa los casos por estadios según su grado de extensión. Dicha clasificación actualizada y aceptada por la práctica totalidad de los cirujanos torácicos, neumólogos y oncólogos del mundo; y vigente en la actualidad, es la de 1986[6].

Es importante que los datos de la clasificación T.N.M. se refieran a los obtenidos tras la resección quirúrgica, ampliada a los grupos ganglionares mediastínicos homolaterales y tras comprobación histológica de los mismos, es decir el llamado estadiaje anatómico-quirúrgico-patológico; por aportar datos más completos y fiables sobre el grado de extensión real, con unos mejores índices de supervivencia que el estadiaje clínico preoperatorio[12-13].

En lo sucesivo nos referiremos a datos de estadiaje T.N.M. quirúrgico-patológico al exponer y comentar los datos y cifras más relevantes de la literatura.

Dada la gran importancia y trascendencia del trabajo de Mountain[6], sin duda el más referido en la literatura sobre carcinoma broncogénico al tratarse de un trabajo multicéntrico, con una casuística muy numerosa de 1.436 casos resecados, y que sirvió de base para la definición de la clasificación actual del estadiaje T.N.M., se suele tomar como base de referencia sobre las cifras de supervivencia a los 5 años de los diferentes estadios T.N.M. del carcinoma broncogénico resecado.

Para el estadio I, $T_1$-$N_0$-$M_0$, recoge una supervivencia a 5 años del 68'5 % en 429 casos resecados, bajando al 59 % en estadio I, $T_2$-$N_0$-$M_0$ en 436 casos. Para este estadio I, las mejores cifras de supervivencia en la literatura alcanzan el 80 % y 62 % para $T_1$ y $T_2$ respectivamente[14], siendo algo mejores las cifras de alguna serie de carcinoma radiológicamente oculto[15]. Estas cifras óptimas corresponden a unas pocas casuísticas muy seleccionadas, siendo algo inferiores las cifras conseguidas en la mayoría de las series. El mismo Mountain en una casuística de un sólo hospital, refiere en 1989 unas cifras de sólo el 55 % de supervivencia a 5 años en 272 casos de estadio I resecados[13].

Estos datos muestran un mejor pronóstico para los carcinomas en un estadio evolutivo poco avanzado, sin extensión ganglionar; y dentro del mismo estadio, de los de menor tamaño.

Para el estadio II, $T_1$-$N_1$-$M_0$, se recoge una supervivencia del 54'1% a los 5 años en 67 resecados. Y del 40 % en $T_2$-$N_1$-$M_0$ sobre 250 resecados[6], La cifra global en otra serie posterior del mismo autor es del 29 % en 121 resecados[13].

Martini en 1992 recoge una supervivencia actuarial a 5 años del 39 % en 214 resecados, y distingue entre los casos de infiltración de un sólo ganglio, con un 45 % de supervivencia, y los de afectación de más de un ganglio, con un 31 %[16].

En este estadio II, el factor pronóstico principal es el N de afectación ganglionar. Su numero es escaso en las diferentes casuísticas, por la dificultad de un correcto estudio de las adenopatías interbronquiales e intrapulmonares.

En estos estadios más precoces I y II, algunos trabajos analizan los patrones de recidiva del tumor, encontrando que los mayores índices de recidiva ocurren en los dos primeros años tras la resección, en estadios II, en tipo histo~ lógico adenocarcinoma y en casos con presencia de nódulos satélite. Dos tercios de las recidivas ocurren a distancia, y un tercio localmente en el tórax[17]. La valoración pronóstica negativa de la existencia de nódulos satélites tumorales dentro del mismo lóbulo ha sido señalada en otros trabajos[18].

Para el estadio IIIa se recogen cifras muy dispares dentro de una misma casuística entre los casos $N_2$, con peor pronóstico, y los $T_3$ no $N_2$, que suelen tener un mejor pronóstico. Mountain recoge en $T_3$-$N_0$-$M_0$ un 44'2 % de supervivencia a 5 años sobre 57 resecados, y en $T_3$-$N_1$-$M_0$ sólo un 17'6 % sobre 29 resecados. Para los estadios Illa por $N_2$, se recoge un 28'8 % sobre 168 resecados[6]. El mismo Mountain en otro trabajo posterior, recoge un 26'2 % de supervivencia para el total de estadios Illa [12] . Trabajos recientes recogen resultados similares, con una supervivencia a 5 años para el total de estadios Illa del 28 %, que varía entre el 46 % sin afectación ganglionar linfática y el 16 % en $N_2$[19].

Con respecto al significado pronóstico del $N_2$, desde los trabajos de Pearson[20] se suelen considerar como irresecables los casos diagnosticados en las muestras de biopsia tomada durante una mediastinoscopia, con escasas excepciones. Por el contrario, si las adenopatías infiltradas son un hallazgo operatorio sin sospecha radiológica preoperatoria y se resecan conllevan una supervivencia a 5 años cercanas al 30 %, habiéndose detectado diferencias pronósticas significativas si sólo se afectan ganglios de un nivel o estación mediastínica, o de varios niveles[21], Si Sólo está afecto uno o más ganglios [22], si la infiltración ganglionar sobrepasa la cápsula, si es sólo intracapsular y si ésta es sólo micro metastásica[23]. También se ha registrado un pronóstico algo mejor si sólo se afectan los ganglios del nivel o estación subaortica[21].

Cuando el estadio Illa lo determina la extensión $T_3$, la supervivencia a 5 años, casi siempre mejor que en $N_2$, es muy variable; alcanzándose cifras superiores al 60 % en casos $N_0$ y $T_3$ por infiltración sólo de pleura parietal[24], bajando al 43 % si se afectan las costillas[25], siendo las cifras más comunes en estos casos del 32%[26]. En todas las series la afectación ganglionar $N_1$ y más la $N_2$, reduce estas cifras de supervivencia.

Los casos $T_3$ por afectación de estructuras mediastínicas son más escasos que los parietales. Se han recogido cifras de supervivencia a 5 años del 43 % y 34 % en casos de infiltración de pericardio y pleura mediastínica respectivamente[27]. Estas cifras descienden al 10 % en la misma serie, cuando se trata de $T_3$-$N_2$.

Aunque el estadio IIIb se considera generalmente irresecable, existen algunas experiencias de resección quirúrgica de casos de carcinoma broncogénico $T_4$ localmente avanzados, por infiltración directa de estructuras mediastínicas como: tráquea, aurícula, pared esofágica, vena cava, aorta, y cuerpo vertebral; con supervivencias recogidas a los 5 años de hasta el 23 %[19].

En estos trabajos se señala la importancia pronóstica de que los ganglios mediastínicos no se encuentren afectos[19-27].

Dado el alto valor pronóstico de la existencia de extensión ganglionar del carcinoma broncogénico, así como el alto índice de recidivas del mismo, incluso en casos de estadios precoces, posiblemente por un estadiaje subestimado por los métodos clásicos actuales de estudio anatomopatológico de las piezas, se están realizando estudios inmunohistoquímicos que permitan detectar una extensión ganglionar tumoral no detectable por métodos

clásicos. Se han encontrado signos de extensión ganglionar no detectada en los estudios de anatomía patológica clásica, en un 21'6% de los casos, usando un anticuerpo monoclonal[28]. Estos métodos, aún no generalizados, suponen una expectativa de mejor estadiaje postoperatorio de los casos, con sus implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Dentro del estadio IV por $M_1$, existen algunos casos de carcinoma pulmonar $T_1$ ó $T_2$ sin $N_2$, y con una sola metástasis a distancia, en los que se ha planteado la resección quirúrgica de ambas lesiones, pulmonar y periférica. La indicación más ampliamente aceptada de este tipo de terapéutica, es en casos de metástasis cerebral única, existiendo varias casuísticas con una supervivencia a 5 años del 21 %[29-30], habiéndose alcanzado en alguna hasta el 41 %[31]. Se recomienda, cuando son sincrónicas las lesiones, comenzar por la resección de la metástasis, seguida en un segundo tiempo de la resección del primitivo pulmonar[32]. Se señala un mejor pronóstico en casos $N_0$, operados por lobectomía pulmonar y con metástasis metacrónicas[33].

No se han extendido otras indicaciones de resección de ambas lesiones en otras localizaciones de la metástasis, aunque sea única; suprarrenal, esplénica o hepática [34].

El siguiente factor pronóstico reconocido desde hace décadas es el tipo histológico del carcinoma. Se distinguen dos grandes grupos a efectos pronósticos y terapéuticos: el cáncer microcítico y el grupo de los no microcíticos. Esta distinción es clara desde los resultados y conclusiones del trabajo multicéntrico, prospectivo y randomizado del British Research Council[35-36]

Si bien la clasificación T.N.M. por estadios se crea en un principio para su aplicación en los carcinomas broncogénicos no microcíticos, en ocasiones se usa de hecho para algunos casos muy poco frecuentes del tipo microcítico sin evidencia de extensión extratorácica ni mediastínica, es decir, estadios I y II de dicha clasificación, en los cuales existen datos convincentes de indicación quirúrgica[37-38-39]

Nuestra opinión al respecto, coincidente con la de otros autores[40], es que la resección de un carcinoma microcítico es casi anecdótica, y que suelen tratarse de casos presentados como nódulos pulmonares solitarios y no filiados histológicamente en el estudio preoperatorio. En los casos filiados histológicamente como microcíticos en el estudio preoperatorio, y previsibles estadios I ó II, se debe realizar un estudio de extensión preoperatorio más completo del habitual para detectar posibles metástasis[38] antes de indicar la resección quirúrgica.

Dentro del grupo histológico de los cánceres no microcíticos, también existen datos claros desde hace décadas, del diferente pronóstico de los tipos epidermoide, adenocarcinoma e indiferenciado no microcítico, más favorable para el primero. Por una parte debido a la mayor frecuencia de presentación de los dos últimos con un estadio T.N.M. más avanzado [41-42-43]; y por otra, por la más frecuente asociación de recidivas tras la cirugía en los mismos[44].

Dentro del adenocarcinoma, la variedad bronquiolo alveolar en su variedad unicéntrica, conlleva un pronóstico similar al epidermoide[45].

Sobre el tipo adenoescamoso existen pocos datos por su escasa frecuencia, pero parecen indicar un comportamiento pronóstico parecido al adenocarcinoma[46].

Otro factor pronóstico reconocido clásicamente, es el estado general del paciente, habiéndose extendido ampliamente su graduación mediante escalas, siendo una de las más usadas la de Karnofsky[47]. La baja graduación de la actividad del paciente conlleva un peor pronóstico[12]. En numerosas ocasiones se asocian un menor grado de actividad y un estadio T.N.M. más avanzado.

Otros factores pronósticos relacionados con la supervivencia a 5 años del carcinoma broncogénico resecado son el sexo y la edad del paciente.

Con respecto al sexo, existen algunos trabajos que encuentran un mejor pronóstico, a igualdad de otros factores, en la mujer[48].

En cuanto a la edad, se había señalado un peor pronóstico tanto en el grupo de edad superior a 70 años como en el inferior a 40. Trabajos más recientes demuestran que la edad por sí sola no es un factor pronóstico, sino que los casos de mayor edad tienen peor pronóstico por asociarse a un peor estado general del paciente[49-50]. Y que los casos más jovenes se asocian más frecuentemente a estadios más avanzados y a tipos histológicos indiferenciado microcítico y adenocarcinoma[51-52-53].

Por último, entramos en la valoración pronóstica de los aspectos de la terapéutica quirúrgica empleada, siendo el principal el carácter "curativo" de la misma, entendiendo por tal la ausencia de tejido macroscópicamente afecto en el lecho quirúrgico.

La resección incompleta no curativa va unida a un pronóstico muy malo, similar a la ausencia de resección, con la morbilidad asociada a la cirugía[54].

Sólo algunos casos muy poco frecuentes de resección macroscópicamente curativa, pero con hallazgo microscópico de células tumorales en la mucosa o submucosa del borde de resección bronquial[55] o borde de resección de aurícula[56], pueden beneficiarse de la cirugía.

Otro factor pronóstico es el tipo de resección, total o parcial, radical o extrapericárdica, estándar o ampliada; siendo menores las supervivencias a 5 años en los casos de resección total, radical y ampliada que en los de resección parcial, extrapericárdica y estándar, respectivamente. Estas diferencias están relacionadas sobre todo por el estadio T.N.M. de la enfermedad, generalmente más avanzado en las más agresivas; más que por el tipo de cirugía como factor aislado. El riesgo quirúrgico, o morbilidad y mortalidad postoperatoria sí está relacionado con el tipo de cirugía empleado, y es mayor en la cirugía más agresiva, especialmente en las resecciones totales.

Determinadas técnicas quirúrgicas, de cirugía plástica del árbol traqueobronquial y de los vasos pulmonares infiltrados por el tumor, realizadas con una intención funcional conservadora de parénquima funcionante en unos casos, y en otros simplemente como condición obligada para la resección del carcinoma, tienen un desarrollo y aceptación crecientes por los cirujanos torácicos, por lo que pasamos a exponer las cifras más relevantes publicadas de supervivencia a largo plazo.

Las técnicas broncoplásticas de resección pulmonar parcial, generalmente un lóbulo, ampliada a un manguito de bronquio principal, con reconstrucción del árbol bronquial mediante sutura del bronquio conservado al bronquio principal o tráquea, son las más frecuentes. Trabajos recientes sobre series amplias, muestran una supervivencia a 5 años del 63 % en estadio I[57], y del 42 % en otra serie [58], en la que sube al 57% en $N_0$.

Las técnicas de resección de carina traqueal y reconstrucción de la vía aérea con sutura del bronquio principal que se conserva a tráquea, son mucho menos frecuentes, y la supervivencia a 5 años del 23 %[59] y 19 %[60]. Se destaca la importancia de una buena selección de los casos, debiéndose descartar los $N_2$[61].

Las técnicas angioplásticas sobre los vasos pulmonares se realizan sobre la arteria pulmonar y sus ramas. En numerosas ocasiones junto a técnicas broncoplásticas[62]. La supervivencia a largo plazo, 31'4% a 3 años, es menor que la descrita para la broncoplástia aislada, 40'8 % a 5 años, en una misma serie[63].

Otra técnica quirúrgica que merece ser analizada por separado por su relación aislada con la supervivencia es la resección infralobar de carcinomas broncogénicos en estadio I y periféricos.

La indicación principal e indiscutible de esta técnica, es la funcional en casos de alto riesgo respiratorio o cardiológico[64]. Sin embargo, tiene un alto índice de recidivas locales que la hacen desaconsejable como alternativa a la lobectomía en casos con buena reserva funcional[65].

Un tipo de técnica quirúrgica muy poco frecuente es la resección pulmonar iterativa por nueva localización neoplásica homolateral tras una resección pulmonar previa por carcinoma broncogénico, bien sea una recidiva del mismo tumor o bien un segundo primitivo. Existen referencias recientes con datos de supervivencia a 5 años del 44% de los casos resecados[66]. Conlleva una mayor morbimortalidad perioperatoria.

Un tipo de técnica quirurgica aún menos frecuente es la de resección quirúrgica de un segundo primitivo en un paciente con un solo pulmón, aunque existen algunos casos de supervivencia a 5 años, si bien con escasa significación estadística por su rareza[67].

Pasamos a analizar el factor pronóstico de la asociación terapéutica de radioterapia y quimioterapia, tanto de forma coadyuvante tras la cirugía como neoadyuvante.

Estas asociaciones terapéuticas en su modalidad coadyuvante se han ensayado desde hace tiempo, en un intento de mejorar los resultados de la terapéutica quirúrgica, con una alta incidencia de recidivas en la evolución postoperatoria a medio y largo plazo, tanto locales como a distancia.

La radioterapia postoperatoria analizada en estudios randomizados no ha demostrado aumentar la supervivencia(6869), si bien se señala que disminuye el índice de recidivas locales y mejora algo la supervivencia en casos de $N_2$ resecados[70].

La quimioterapia coadyuvante se ha ensayado en estudios randomizados desde hace décadas, con unos resultados que no aportaban ningun beneficio[71]. Con el desarrollo de nuevos fármacos y asociaciones farmacológicas se recomendó el estudio prospectivo y randomizado de nuevas pruebas[72] con unos resultados, de momento, variables entre los esperanzadores con alguna mejoría de la supervivencia[73], y otros sin ningun beneficio[74].

La radioterapia preoperatoria, analizada en estudios prospectivos randornizados[75-76], no ha mejorado la supervivencia sino más bien la ha empeorado. Sólo se admite y recomienda en los casos de carcinoma localizado en el sulcus superior[77].

La terapéutica neoadyuvante constituye una modalidad terapéutica más moderna, tomando su fundamento de la reducción, a veces espectacular, de la neoplasia con poliquimioterapia sóla o asociada a radioterapia, permitiendo reducir la extensión del tumor previamente irresecable hasta la resecabilidad [78].

Dada la escasa supervivencia de los estadios IIIa tratados con cirugía, especialmente los $N_2$, se han practicado numerosos estudios[79]. Se han publicado supervivencias a 5 años del 26 % en estos casos con buena respuesta a quimioterapia neoadyuvante[80]. Esta mejora de la supervivencia la confirman estudios randomizados y prospectivos recientes[81]. Se ha señalado un claro mejor pronóstico de la terapéutica neoadyuvante en Est. IIIa que en Est. IIIb [82].

Los últimos trabajos, confirman a la terapéutica neoadyuvante como la mejor elección a ofrecer hoy día a los casos de estadios IIIa por $N_2$ clínico, con supervivencias a 5 años del 36 % en los casos que pudieron ser resecados tras quimioterapia[83], y hasta del 46 % en los casos completamente resecados tras radio y quimioterapia [84].

Hemos de señalar que estos resultados se refieren a los casos a los que se ha podido efectuar una resección macroscópicamente curativa, que sólo son una parte del total de la serie al comienzo de cada estudio, que en las últimas referidas fue del 60% y 48%, respectivamente[83-84]. En el resto de los casos, la respuesta a la terapéutica preoperatoria fue insuficiente o nula, o el caso irresecable durante el acto quirúrgico.

La braquiterapia, cuya aplicación fundamental es en casos de estadios III que se juzgan irresecables en el campo quirúrgico, y realizada como complemento a una resección incompleta, mejora la supervivencia, pero sin apenas casos que alcancen una supervivencia a 5 años [8-85].

Después de este repaso sucinto a los resultados de la terapéutica quirúrgica del carcinoma broncogénico, medidos con el criterio y datos de supervivencia a 5 años, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

El criterio de supervivencia a 5 años, sigue siendo válido para conocer los resultados de nuestra terapéutica, compararlos con otras series, valorar la importancia pronóstica de diversos factores ya conocidos, investigar nuevos factores pronósticos, perfeccionar los actuales criterios de clasificación del grado de extensión loco-regional por estadios T.N.M. y evaluar los resultados de nuevas terapéuticas solas o asociadas.

En cuanto a la valoración de la terapéutica quirúrgica, podemos ver que constituye el procedimiento más eficaz en los estadios iniciales del carcinoma broncogénico, y que asociada a otros procedimientos terapéuticos puede mejorar el pronóstico en numerosos casos de los estadios más avanzados.

Dado que la supervivencia a 5 años con la terapéutica quirúrgica del carcinoma broncogénico no alcanza el 50 % en casi ninguna de las series globales publicadas, con inclusión de todos los estadios T.N.M. resecados, estamos obligados a investigar nuevas terapéuticas y asociaciones de las mismas para mejorar el pronóstico de esta enfermedad, así como a investigar nuevos factores que perfeccionen su estadiaje, incluyendo posibles aplicaciones de conocimientos propios de disciplinas básicas tan modernas como la Biología Molecular, Inmunología y Genética.

## BIBLIOGRAFíA

1. Shie1ds TW. Carcinoma of the lung. En Shic1ds TW ed. 23. General Thoracic Surgery Y Edicion. Lea and Febiger. Philadelphia 1989: 928.

2. Hyde L. Wolf J, McCracken S, Yesner R. Natural course of inoperable lung cancer. Chest 1973; 64: 309-12.

3. Millar JW, Roscoe P, et al. Five year results of a controlled study of BCG inmunotherapy after surgical resection in bronchogenic carcinoma. Thorax 1982; 37: 57-60.

4. Ludwig Lung Cancer Study Group. Adverse effect of intra pleural Corynebacterium Parvum as adjuvant therapy in resected stage 1 and 11 non small cell carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovase Surg 1985; 89: 842-7.

5. Radosevich JA, Rosen ST. Inmunology and Inmunotherapy of human bronchial cancer En Shields TW ed. General Thoracic Surgery 4ª Edition. Williams and Wilkins. Baltimore 1994: 1277-84.

6. Mountain CF. A new intemational staging system for lung cancer. Chest 1986; 89 (Supl): 225-33.

7. Smart J. Can lung cancer be cured by irradiation alone? JAMA 1966; 195:1034

8. Lewis JW, Aj1ouni M, Kvale PA, et al. Role of brachyt herapy in the management of pulmonary and mediastinal malignancies. Ann Thorac Surg 1990; 49: 728-33.

9. Bunn PA, Lichter AS, Makuch RV, et al. Chernotherapy alone or chernotherapy with chest radiotherapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial. Ann Intem Med 1987; 106: 655-62.

10. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96: 440-7.

11. Wada H, Tanaka F, Yanagihara K, et al. Time trends and survival after operations for primary lung cancer from 1976 through 1990. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 349-55.

12. López Encuentra A. Clasificación anatómica del tumor y clasificación clínica del paciente. Decisiones individualiza das en situación clínica desfavorable. Ponencia. "Abordaje multidisciplinario del tratamiento del cáncer de pulmón". lº Congreso Luso Español de Neumología. Lisboa. Mayo 1989.

13. Mountain CE Value of the new TNM Staging System for lung cancer Chest 1989; 96 (Supl): 47-9.

14. Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, et al. Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 82: 70-76.

15. Saito Y, Nagamoto N, Ota S, et al. Results of surgical treat ment for roentgenographic occult bronchogenic squamous cell carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 401-7.

16. Martini N, Burt ME, Bains MS, Me Cormack PM, Rusch VW, Ginsberg R.I. Survival after resection in stage 11 non small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1992; 54: 460-6.

17. Cangemi V, Volpino P, D'Andrea N, et al. Local and/or distant recurrences in $T_1$-2/$N_0$-1 non small cell lung cancer. Eur J Cardio thorae Surg-1995; 9: 473-8.

18. Deslauriers J, Brisson J, Cartier R, et al. Carcinoma of the lung. Evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 504-12.

19. Schirren J, Schneider P, Richter W, Bulzebruck H, Mulay T, Vogt-Moykopf I. Surgical treatment of bronchial carcinoma in Stage 111. Indications and results. (Meeting Abstract). 4th European Conference on General Thoracic Surgery. October 24-26, 1996, Córdoba, Spain. A005.

20. Pearson FG, Delarue NC, et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83: 1-11.

21. Watanabe Y, Hayashi Y, Shimizu J, Oda M, Iwa T, et al. Mediastinal nodal involvement and prognosis of non small cell lung cancer. Chest 1991; 100: 422-8.

22. Martini N, Flehinger B.J. The role of surgery in $N_2$ lung can cer. Surg Clin North Am 1987; 67: 1037-49.

23. Ishida T, Tateishi M, Kaneko S, Sugimachi K, et al. Surgical treatment of patients with non small cell lung cancer and mediastinal lymph nodes involvement. J Surg Oncol 1990; 43: 161-6.

24. McCaughan BC, Martini N, et al. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovase Surg 1985; 89: 836-41.

25. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Watanabe S, Iwa T. Results of surgical treatment in patient with stage IIIa non small cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg 1991; 39: 44-9.

26. Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS. Treatment of bronchogenie carcinoma with chest wall invasion. Surg Clin North Am 1987; 67: 959-77.

27. Martini N, Yellin A, Ginsberg RJ, et al. Management of non small cell lung cancer with direct mediastinal involvement. Ann Thorac Surg 1994; 58: 1447-51.

28. Passlick B, Izbicki JR, Kubuschok B, Thetter 0, Pantel K. Detection of disseminated lung cancer cells in lymph nodes: Impact on staging and prognosis. Ann Thorac Surg 1996; 61:177-83.

29. Magilligan DJ, Duvemoy BS, Malik G, et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: Twenty five years' experience. Ann Thorac: Surg 1986; 42: 360-4.

30. Read RC, Boop WC, Yoder G, Schaefer R. Management of nonsmall cell lung carcinoma with solitary brain metastasis. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 884-91.

31. Hankins JR, Miller JE, Salcman M, et al. Surgical management of lung cancer with solitary cerebral metastasis. Ann Thorac Surg 1988; 46: 24-8.

32. Martini N. Rationale for surgical treatment of brain metastasis in non small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1986; 42: 357-8.

33. Mussi A, Pistolesi M, Lucchi M et al. Resection of single brain metastasis in non small cell lung cancer: Prognostic factors. J Thorae Cardiovasc Surg 1996; 112: 146-53.

34. Shields TW. Surgical treatment of non small cell bronchial carcinoma. En: Shie1ds TW ed. General Thoracic Surgery. 4º Edición. Williams and wilkins, Baltimore 1994: 1168.

35. Miller AB, Fox W, et al. Five years follow-up of the Medical Research Council Comparative Trial of Surgery and Radiotherapy for the primary Treatment of Small cell or Oat cell carcinoma of the bronchus. Lancet 1969; 2: 501-5.

36. Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small celled or oat celled carcinoma of bronchus. Ten years follow up. Lancet 1973; 2: 63-5.
37. Shields TW, Higgins GA, et al. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. J Thorae Cardiovasc Surg 1982; 84: 481-4.
38. Meyer JA. Indications for surgical treatment in small cell carcinoma of the lung. Surg Clin North Am 1987; 67: 1103-15.
39. Sorensen HR, Alstrup CLP. Survival in small cell lung carcinoma after surgery. Thorax 1986; 41: 479-82.
40. Mountain CF. Operation for small cell carcinoma revisited. J Clin Oncol 1987; 5: 687-8.
41. Ochsner A, Debakey M. Significance of metastasis in primary carcinoma of the lungs. J. Thorac Surg 1942; 11: 357
42. Valliers E, Waters PE Incidence of mediastinal node involvement in clinical TI bronchogenie carcinoma. Can J Surg 1987; 30: 341-6.
43. Salbeck R, Gran HC, Artmenn H. Cerebral tumor staging in bronchial carcinoma by computed tomography. Cancer 1990; 66: 2007-11.
44. Pairolero PC, Williams DE, et al. Postsurgical stage 1 bronchogenic carcinoma: Morbid implications of recurrent disease. Ann Thorac Surg 1984; 38: 331-8.
45. Daly RC, Trastek VE Pairolero PC, et al. Bronchoalveolar cell carcinoma: Factors affecting súrvival. Ann Thorae Surg 1991; 51: 368-77.
46. Ishida T, Yokohama H, Kancko S, Sugio K, Sugimachi K. Adenoscamous carcinoma of the lung: Clinico pathologic and inmuno histochemical features. Am J Clin Pathol 1992;97: 678-82.
47. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: McLeod CM de. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press. 1949.
48. Mitsudomi T, Tateishi M, Oka T, Yano T, Ishida T, Sugimachi K. Longer survival after resection of non small cell lung cancer in japanese women. Ann Thorac Surg 1989; 48: 639-42.
49. Ishida T, Yokoharna H, Kaneko S, Sugio K, Sugimachi K. Long term resultas of operation for non small cell lung cancer in the elderly. Ann Thorac Surg 1990; 50: 919-22.
50. Roxburg W, Thompson J, Goldstraw 0. Hospital mortality and long term survival after pulmonary resection in the elderly. Ann Thorac Surg 1991; 51: 800-3.
51. Jubelirer S, Wilson RA. Lung cancer in patients younger than 40 years of age. Cancer 1991; 67: 1436-8.
52. lcard P, Regnard JF, De Napoli S, Rojas Miranda A, Dartevelle Ph, Levasseur Ph. Primary lung cancer in young patients: A study of 82 surgically treated patients. Ann Thorac Surg 1992; 54: 99-103.
53. Salvatierra A. Carcinoma broneogénico en jóvenes. ¿Es una entidad especial?. Neumosur 1994; 6: 67-8.
54. Ratto GB, Fabiano RF, Motta G. Effects of exploratory thoracothomy or incomplete resection on the outcome of patients with stage Illa non small cell lung cancer. Lung Cancer 1988; 4 (Supl): A97.
55. Scoorae AS, Stevenson JM. Survival with residual tumor on the bronchial margin after resection for bronchogenic on carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1979; 78: 175-180
56. Abbey Smith R. Evaluation of the long term results of surgery for bronchial carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 82: 325-9.
57. Deslauriers J, Mehran RJ, Guimont C, Brisson J. Staging and management of lung cancer: Sleeve resection. World J Surg 1993; 17: 712-8.
58. Gaissert HA, Mathisen DJ, Moncure AC, Hilgenberg AD, Grillo HC, Wain JC. Survival and function after sleeve lobectomy for lung cancer. J. Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 948-53.

59. Dartevelle P, Khalife J, Chapelier A, Marzelle J, Navajas M, Levasseur P, et al. Tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma: Report of 55 cases. Ann Thorac Surg 1988; 46: 68-72.

60. Mathisen DJ, Grillo HL Carinal resection for bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102:16-22.

61. Roviaro GC, Varoli F, Rebuffat C, Scalambra SM, 81. Vergani C, Sibilla E, et al. Tracheal sleeve pneumonectoray for bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 13-8.

62. Vogt Moykopf Y, Trainer S, Schirren J. Sleeve lobectorny. En: Shields TW ed. General Thoracic Surgery 4º Edicion. Williams and Wilkins. Baltimore 1994; 452 60.

63. Maggi G, Casadio C, Pischeda F, Cianci R, Ruffini E, Filosso P. Brochoplastic and angioplastie tecímiques in the treatment of bronchogenie carcinoma. Ann Thorac Surg 1993; 55: 1501-7.

64. Weisberg D, Straehley CS, Scully NM, Margulles DR. Less than lobar resections for bronchogenic carcinoma. Seand J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 27: 121-6.

65. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five year survival and patterns of intrathoracic recurrence. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 1087-93.

66. Massard G, Lyons G, Roeslin N, et al. Resultas de la chirurgie d'exerese pulmonaire iterative pour nouvelle localisation neoplasique homolaterale apres exerese conservatrice. Ann Chir: Chir Thorac Cardiovasc 1995; 49: 835 40.

67. Levasseur Ph, Regnard JF, Dartevelle Ph, Icard Ph. Cancer surgery on a single lung. En: Current topics in General Thoracic Surgery; An International Series, Vol. 2 Perioperative Care. Peters RM and Toledo J Eds. Elsevier Science Publishers BV. Amsterdam 1992; 437-42.

68. Van Houtte P, Rocmans P, et al. Postoperative radiation therapy in lung cancer: A controled tri al after resection of curative design. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6: 983-6.

69. Holmes EC, Gail M for the Lung Cancer Study Group: Surgical adjuvant therapy for stage II and 111 adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma. J Clin Oncol 1986; 4: 710-5.

70. Yirsh MM, Sloan H. Mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma: Influence of postoperative irradiation, cell type, and location. Ann Thorac Surg 1982; 33: 459-63.

71. Shie1ds TW, Higgins GA, et al. Prolonged intermitent adjuvant chemotherapy with CCNU and hydroxyurea alter resection of carcinoma of the lung. Cancer 1982; 50: 171321.

72. The Lung Cancer Stady Group. The benefit of adyuvant treatment for resected locally advanced non small cell lung cancer. J Clin Oncol 1988; 6: 9-17.

73. Holmes EC, Ruckdeschel JC. Postoperative chemotherapy for non small cell lung cancer. Chest Surg Clin North Am 1991; 106:703

74. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al. Adyuvant chemotherapy for completely resected stage III non small cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 703-8.

75. Shie1ds TW, Higgins GA, et al. Preoperative X-ray therapy as an adjuvant in the treatment of bronchogenie carcinoma. J Thorae Cardiovasc Surg 1970; 59: 49-61.

76. Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung. Final report of a therapeutie trial. Cancer 1975; 36: 914-25.

77. Paulson DL. Technical considerations in stage III disease: The superior sulcus lesion. En Delarue NC, Eschapasse H eds. International Trends in General Thoracic Surgery. Vol. I. Lung Cancer. Philadelphia, WB Saunders 1985; 121-31.

78. Takita H, Regal A, Rao UNM. Preoperative chernotherapy for inoperable non oat cell lung carcinoma. En Delarue NC, Eschapasse H eds. Intemational Trends in General Thoracic Surgery. Vol. I. Lung Cancer. Philadelphia, WB Saunders 1985; 217-26.

79. Einhorm L. Neoadyuvant Therapy of stage III non small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1988; 46: 362-5.

80. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME, et al. Preoperative chemotherapy for stage Illa ($N_2$) lung cancer: The Sloan Kettering esperience with 136 patients. Ann Thorac Surg 1993; 55: 1365-74.

81. Rosell R, Gomez Codina J, Camps C, Maestre J, Padilla J, Canto A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non small cell lung cancer. N Engl J Med 1994; 330: 153-8.

82. Massard G, Sohier B, Jung GM, Dietemenn A, Kessler R, Dumont P et al. Apport d'un traitement Winduction dans le traitement chirurgical des cancers non microcellulaires localement avances. Ann Chir: Chir Thorac Cardiovase 1995; 49: 841-8

83. Levasseur Ph, Fourquier P, Flevi J, Regnard JF, Santelmo N. Preoperative chernotherapy for stage Illa ($N_2$) and IIIb non small lung cancer (NSCLC). Result about 64 patients. (Meeting abstract). 4th Conference on General Thoracic Surgery. October 24-26, 1996, Córdoba, Spain A001.

84. Granone P, Margaritora S, Cesario A, Verbo A, Bonatú PL. Concurrent preoperative radio chemotherapy in $N_2$ non small cell lung cancer. (Meeting Abstract). 4th Conference on General Thoracic Surgery. October 24-26, 1996, Córdoba, Spain. A002.

85. Burt ME, Pomeranz AH, et al. Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. Surg Clin North Am 1987; 67: 1021-34.